Aus der Kinderklinik
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. F. Goebel

Untersuchungen zur Frage der Immunität bei Keuchhusten

Zugleich ein Beitrag zur Vaccinebehandlung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät

der

Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

Vorgelegt von

SIGRID GOETZE

cand. med.

Danzig-Langfuhr

*

Halle / Saale · 1933

Meinen Eltern

Die Komplementsbindungsreaktion wurde 1906 zuerst von *Bordet* und *Gengou*[1] auf den von ihnen selbst entdeckten Keuchhustenbacillus angewandt. Es wurden Seren Keuchhustenkranker geprüft und eine positive Komplementbindung gegenüber dem Bordet-Gengou-Bacillus gefunden. 1907 wurden diese Ergebnisse von ihnen[2] bestätigt, und seitdem beschäftigte sich eine große Zahl anderer Forscher mit dieser Frage, (*Arnheim*[3], *Finizio*[4], *Bächer* und *Menschikoff*[5], *Shiga, Imai* und *Eguchi*[6], *Netter* und *Weil*[7], *Renaux*[8], *Giese*[9] u. a. m.) Besonders eingehend waren die Forschungen am Statens Serum-Institut Kopenhagen unter *Madsen*[10], dem infolge der großen Faroer-Epidemie 1924—1925 ein reiches Material zur Verfügung stand. Es zeigte sich, daß die Komplementbindungsreaktion mit dem Bordet-Gengou-Bacillus in einem hohen Prozentsatz positiv ausfiel. In der 5. bis 7. Woche der Krankheit geprüft, war sie sogar in 100% der Untersuchungen positiv. In der 1. Krankheitswoche traten noch keine Komplementbindungen auf. Diese Feststellung deckt sich mit der früher von *Netter* und *Weil* gemachten Beobachtung, nach der die Komplementbindung erst von der 2. Woche ab positiv wird. In allerneuester Zeit wurde wieder ein größeres Material von 88 Patienten von *W. Keller, A. Klopstock* und *E. Klopstock*[11] untersucht mit dem Ergebnis, daß 70% mindestens in einer Untersuchung positiv, 10% zweifelhaft und 20% negativ ausfielen. *Die negative Reaktion war besonders häufig bei Säuglingen*, so daß einmal eine geringere Fähigkeit der Säuglinge, Antikörper zu bilden, angenommen, andererseits aber die Möglichkeit betont wurde, daß bei mehrfacher Untersuchung die Reaktion dennoch zu irgendeinem Zeitpunkt positiv geworden wäre.

All diese Untersuchungen gestatteten, den positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion mit dem Bordet-Gengou-Bacillus als ein Charakteristikum der Keuchhustenerkrankung anzusehen. Mit dadurch

wurde die Ansicht gestärkt, daß der Bordet-Gengou-Bacillus der Erreger der Keuchhustenerkrankung sei. Sehr früh begann man, diese Erkenntnisse dann für die Therapie auszuwerten. Schon 1907 wurde von *Bordet* und *Gengou* die Immunisierung am Pferd vorgenommen zur Gewinnung von Immunserum, aber es stellte sich heraus, daß die antitoxische Wirkung des Serums nicht groß genug war, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Da die Serumtherapie im Stich ließ, wandte man sich der aktiven Immunisierung des Menschen zu. Gerade in der neuesten Zeit sind eine Unzahl von Arbeiten über die Vaccinetherapie mit abgetöteten Bordet-Gengou-Bacillen erschienen. Einige Forscher bestreiten jeglichen Erfolg, der der Vaccination als solcher zuzuschreiben wäre, (*Bayer*[12], *Wieland*[13], *Sauer* und *Hambrecht*[14], *Grüneberg*[15], *Weichsel*[16], *Westendorff*[17] u. a. m.). Ihnen gegenüber wird sie von anderen als erfolgreich angesehen. Aus den oft sich widersprechenden Meinungen lassen sich aber doch immer wiederkehrende Beobachtungen herausheben. Meistens wird betont, *daß der Erfolg der Vaccination während der Incubationszeit am größten ist*, wenn auch die vollständige Verhütung einer Erkrankung selten beobachtet wurde, daß aber auch im katarrhalischen Stadium bis zum Beginn der typischen Anfälle Heilwirkungen mit der Vaccination erzielt werden; später angewandt soll sie keinen Zweck mehr haben. *Rietschel*[18], *Mielke*, *Mouro Gioseffi* und *S. Wolff*[19], *Ihm* und *Kruse*[20], *Schmitz*[21], *Mommsen*[22], *Weis*[23], *Fiano*[24], *Madsen*, *Hoffmann*[25], *Kyriazidés*[26], *Stransky*[27] und *Steindler*[28] u. a. m. vertreten diesen Standpunkt. Einige Beobachtungen beziehen sich auf das Alter der Patienten. So wird von vielen Forschern ein günstiger Einfluß auf Säuglinge im Gegensatz zu älteren Kindern verneint (*Bernuth*[29], *Wildtgrube*[30], *Gentsch*[31], *Abraham*[32] u. a. m.). Dieser Meinung stehen aber wieder andere Autoren gegenüber, die auch bei Säuglingen Erfolge sahen (*Schmitz*, *Ihm* und *Kruse*, *Steindler*, *Ungar*[33] u. a.).

Wegen der Unstimmigkeiten der klinischen Beobachtungen suchten wir auf experimentellem Wege die Lösung folgender Fragen. Vermag die aktive Immunisierung den kindlichen Organismus zu einer Antikörperbildung anzuregen? Wie verläuft die Antikörperbildung, verglichen mit der bei der Keuchhustenkrankheit auftretenden, und wie weit ergeben sich aus den Befunden Richtlinien für eine Vaccinetherapie?

Schon von *Bordet* und *Gengou* wurde die Komplementbindungsmethode als die sichere und feinere vor der Agglutination hervorgehoben, und so sollte sie auch hier zum Nachweis der Antikörperbildung verwandt werden.

Es interessierte, abgesehen von der Frage, ob überhaupt und in welchem Grade Immunität erreicht wird, noch die andere *über das Wesen der komplementbindenden Antikörper hinsichtlich ihrer Spezifität.* Teil-

weise wurde diese Frage schon von *Odeira*[34], *Shiga*, *Imai* und *Eguchi* und in neuester Zeit von *W. Keller*, *A. Klopstock* und *E. Klopstock* berührt. So sollten einige Untersuchungen über die Spezifität der Komplementbindungsreaktion mit dem Bordet-Gengou-Bacillus angeschlossen werden.

Technik.

Als Vorlage für die Technik der Komplementbindung mit Bordet-Gengou-Bacillen wurde teils die Methode von *I. Jakobsen* und *A. H. Meyer*[35] benutzt, teils wurde sie der am Hygienischen Institut der Universität Halle a. Saale bestehenden Vorschrift für die WaR. angeglichen.

Antigen: Es standen 8 Stämme Bordet-Gengou-Bacillen zur Verfügung. 5 Stämme „Kopenhagen 1111, 1118, 1158, 1069 und 1093" wurden uns vom Statens Serum-Institut Kopenhagen und 2 Stämme „Bordet-Gengou" und „Kopenhagen" von der I. G. Farben, Leverkusen freundlichst überlassen. Ein Stamm „H" war hier gezüchtet worden. Die 8 Stämme wurden auf Menschen- oder Pferdeblutagar weiter verimpft. Die 48stündigen Kulturen wurden trocken abgeschabt und mit etwa 8 ccm 0,5proz. Phenolkochsalzlösung versetzt, sodann im Erlenmeyerkolben, dessen Boden mit Glasperlen bedeckt war, aufgehoben. Vor Gebrauch wurde die Vaccine geschüttelt, bis sie homogen war. Die für den Versuch verwandte Antigenverdünnung wurde nicht nach physikalischen Gesichtspunkten durch Vergleich der Dichte oder durch indirekte Zahlung bestimmt, sondern es schien uns folgender Weg die größte Gewähr zur Vermeidung von Fehlern zu bieten: In einem Vorversuch wurde eine fortlaufende Reihe Antigenverdünnungen hergestellt und auf ihre Eigenhemmung untersucht. Die erste völlig hämolytische Antigenverdünnung bildete dann, nochmals auf die Hälfte verdünnt, die „Stammlösung" für den Versuch. Sie wurde jedesmal für eine Versuchsreihe in der benötigten Menge hergestellt. Diese Methode erwies sich deshalb als zweckmäßig, weil das Antigen im Laufe der Zeit an Stärke nachließ, und dann, in der „Stammlösung" aufbewahrt, jedesmal unbrauchbar geworden wäre. Es wurde darum auch durch fortlaufende Kontrollen immer von neuem die erste hämolytische Dosis bestimmt und die „Stammlösung" danach eingestellt. Das „*Komplement*", frisches Meerschweinchenserum, wurde 8proz. verwandt. Das „*hämolytische System*" bestand aus 5proz. Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen als Antigen und Serum vom vorbehandelten Kaninchen als Amboceptor, das gegen das Komplement austitriert und im Hauptversuch in 4facher Titerdosis verwandt wurde. Das zu untersuchende *Serum* wurde inaktiviert.

Die Versuchsanordnung war dann folgende: Vier verschiedene Serumverdünnungen 0,2, 0,1, 0,05 und 0,02 wurden hergestellt, sie sind in der Ordinate eingetragen.

		1	2	3	4
Serumverdünnungen	0,2	+	+	+	+ A
	0,1	+	+	+	+ B
	0,05	+	+	+	+ C
	0,02	+	+	+	+ D
		8+2	4+6	2+8	1+9

Antigenverdünnungen

Je 0,25 ccm der Verdünnung 0,2 wurden in die 4 Röhrchen der Reihe A getan, je 0,25 ccm der Verdünnung 0,1 in die 4 Röhrchen der Reihe B usw. Aus der „Stammlösung" des Antigens wurden 4 verschiedene Verdünnungen hergestellt,

0,8 ccm Antigen + 0,2 ccm physiologische Kochsalzlösung, 0,4 ccm Antigen + 0,6 ccm Kochsalzlösung, 0,2 ccm Antigen + 0,8 ccm Kochsalzlösung, 0,1 ccm Antigen + 0,9 ccm Kochsalzlösung. Von der Verdünnung 0,8 + 0,2 wurden je 0,25 ccm in die 4 Röhrchen der Reihe 1 gefüllt, von der Verdünnung 0,4 + 0,6 je 0,25 ccm in die Reihe 2 usw., so daß in Reihe 1, 2, 3 oder 4 gleiche Antigenverdünnungen, aber absteigende Serumverdünnungen waren, in den Reihen A, B, C oder D gleiche Serumverdünnungen, aber absteigende Antigenverdünnungen. Diese Versuchsanordnung gibt die Möglichkeit einer Abstufung der Reaktion durch gleichzeitige Prüfung sowohl des Serums als auch des Antigens in verschiedenen Verdünnungen. Jedem Versuch wurde eine Serum- und Antigenkontrolle je in einfacher und doppelter Dosis beigefügt.

Die *Beurteilung* wurde analog der Methode bei der WaR. vorgenommen. Es wurde unterschieden: positiv, zweifelhaft und negativ; positiv konnte durch den Zusatz von stark oder schwach noch differenziert werden. Als zweifelhaft galt die Reaktion, bei der in 2 Serumverdünnungen 0,2 und 0,1 eine Komplementbindung von höchstens „zwei Kreuzen" waren.

Untersuchung keuchhustenkranker Kinder.

Zur Untersuchung kamen 14 an Keuchhusten erkrankte Kinder. 5 davon waren unter einem Jahr alt; 9 waren im Alter von 1 Jahr oder darüber. 6 Kinder waren vacciniert worden, 8 hatten keine Vaccination erhalten.

Tab. 1 und 2 lehren einmal, daß im Verlauf der *Erkrankung* bei jedem der 14 Kinder eine Komplementbindung gegenüber dem Bordet-Gengou-Bacillus auftrat, auch bei 5 Kindern, die jünger als 1 Jahr waren. Ein Kind zeigte dauernd eine zweifelhafte Reaktion; dieses Kind war noch nicht 1 Jahr alt. Vor 2 Wochen wurden in der Regel keine positiven Bindungen beobachtet. Die hier am frühesten auftretende Reaktion konnte schon 8 Tage nach dem Beginn der typischen Anfälle nachgewiesen werden. Es handelte sich jedoch um ein 6jähriges Mädchen, das der Anamnese nach schon vor 4 Jahren einmal Keuchhusten gehabt haben sollte. *Das Früherauftreten der Komplementbindung könnte danach als anamnestische Reaktion gedeutet werden.* Nach 3—4 Wochen pflegt die Komplementbindung sehr stark zu sein, in einigen Fällen jedoch erreicht sie ihr Maximum erst zwischen dem 1. und 2. Monat. In der Zeit von der 5. bis 7. Woche fanden auch *I. Jakobsen* und *A. H. Meyer* ein ausnahmsloses Auftreten der Reaktion. Das Abklingen der Reaktion konnte nur bei einem Säugling beobachtet werden, bei dem die Komplementbindung bereits 2 Wochen nach dem Krankheitsablauf negativ wurde.

Außerdem prüften wir noch 4 Kinder und eine Schwester, die der Anamnese nach einen Keuchhusten überstanden hatten. Ein Kind hatte ihn erst vor 9 Monaten durchgemacht, es reagierte negativ. Von 3 Kindern, die vor 3 Jahren Keuchhusten gehabt hatten, reagierte 1 Kind negativ, die beiden anderen sowie die Schwester, bei der die Erkrankung etwa 18—20 Jahre zurücklag, reagierten nur zweifelhaft.

Tabelle 1. Vaccinierte an Keuchhusten erkrankte Kinder.

Nr.	Alter	Tag der 1. Vaccination bezogen auf den 1. Tag des konvulsiven Stadiums	Tag der 1. Blutentnahme bezogen auf den 1. Tag des konvulsiven Stadiums	Komplementbindung	Tag der 2. Blutentnahme	Komplementbindung	Tag der 3. Blutentnahme	Komplementbindung
1	$4^1/_2$ Monate	18 Tage vor	3 Tage vor	negativ	5 Tage nach	negativ	$1^2/_3$ Monat	stark positiv
2	$7^3/_4$ „	3 „ „	13 Tage nach	„	21 „ „	zweifelhaft	2 Mon. 5 Tg.	„ „
3	$11^1/_2$ „	3 „ „	13 „ „	zweifelhaft	21 „ „	stark positiv	—	—
4	1 Jahr	7 „ „	9 „ „	„	15 „ „	zweifelhaft	2 Monate	positiv
5	1 Jahr 3 Woch.	3 „ „	13 „ „	schwach positiv	21 „ „	stark positiv	1 Mon. 3 Tg.	stark positiv
6	1 Jahr 4 Monate	13 „ „	1 Mon. 20 Tg. nach	stark posisiv	—	—	—	—

Tabelle 2. Nicht vaccinierte an Keuchhusten erkrankte Kinder.

1	5 Monate	keine Vaccination	nach Abklingen der Erkrankung	schwach positiv	14 Tage später	negativ	—	—
2	$8^1/_2$ Monate	desgl.	27 Tage nach	zweifelhaft	1 Mon. 5 Tg. nach	zweifelhaft	$2^3/_4$ Monate	zweifelhaft
3	1 Jahr	„	1 Monat 10 Tage nach	stark positiv	—	—	—	—
4	1 Jahr 1 Monat	„	desgl.	„ „	—	—	—	—
5	1 Jahr 2 Monate	„	„	„ „	—	—	—	—
6	1 Jahr $3^1/_2$ Mon.	„	3 Wochen nach	„ „	—	—	—	—
7	$2^1/_4$ Jahre	„	1 Monat nach	schwach positiv	1 Monat 9 Tage	stark positiv	—	—
8	6 Jahre	„	8 Tage nach	stark positiv	—	—	—	—

Vor = vor dem 1. Tag des konvulsiven Stadiums; nach = nach dem 1. Tag des konvulsiven Stadiums.

Eine Diagnose für einen früher durchgemachten Keuchhusten wäre aus dem serologischen Befund nicht möglich gewesen.

Untersuchung gesunder vaccinierter Kinder.

Den 14 keuchhustenkranken Kindern können hier 14 vaccinierte gesunde Kinder gegenüber gestellt werden*. Sie hatten alle der Anamnese nach keinen Keuchhusten gehabt. Vor der Vaccination wurde jedes Kind auf Eigenhemmung und Komplementbindung mit Bordet-Gengou-Bacillen geprüft. Nur wenn sich auch nicht die geringste Spur einer Hemmung mit Keuchhustenbacillen zeigte, wurde das Kind vacciniert. Zur Vaccination wurde die I. G. Farben-Vaccine benutzt, und nach Vorschrift in Abständen von 2 Tagen wurden 4000 Millionen, 6000 Millionen und 8000 Millionen Keime injiziert. Nur bei stärkerer Fieberreaktion wurde der Abstand zwischen den einzelnen Injektionen um 1—2 Tage verlängert.

Tab. 3. Auffallend ist bei diesem Befund, daß im Gegensatz zu 10 Kindern über einem Jahr bei 4 Säuglingen keine Komplementreaktion auftrat in der Zeit, in der mit großer Regelmäßigkeit die anderen Kinder positiv oder sogar stark positiv reagierten.

Tabelle 3.
Komplementbindungsreaktion nach Vaccination gesunder Kinder.

Nr.	Alter	Zeit der Blutentnahme nach der 1. Injektion von Bordet-Gengou-Bacillen in Tagen							
		4—7	8—12	13—16	17—20	21—25	26—30	31—35	36—40
1	9 Monate . .	—	—	—	negativ	—	—	—	—
2	9½ „ . .	—	—	negativ	—	—	—	—	—
3	10 „ . .	—	—	„	—	—	—	—	—
4	10½ „ . .	—	—	—	negativ	—	—	—	—
5	1 Jahr 3 Mon.	—	st. pos.	—	—	stark pos.	positiv	—	—
6	1 „ 4 „	—	negativ	—	stark pos.	positiv	—	—	—
7	2 „ 3 „	neg.	st. pos.	—	schw. pos.	—	—	—	—
8	2 „ 5 „	„	st. pos.	—	stark pos.	—	—	—	—
9	2 „ 11 „	„	st. pos.	—	positiv	—	—	—	—
10	3 Jahre . . .	—	—	st. pos.	—	—	—	schw. pos.	—
11	5 „ . . .	—	st. pos.	—	positiv	—	—	negativ	—
12	5 „ . . .	—	st. pos.	—	stark pos.	—	—	„	—
13	5 „ . . .	—	—	st. pos.	—	—	positiv	„	—
14	5 „ . . .	—	—	st. pos.	—	—	„	„	—

Die Hauptzüge der Komplementbindungsreaktion lassen sich da, wo sie positiv ausfiel, folgendermaßen charakterisieren: die Reaktion wird nach Vaccinierung zeitlich eher positiv als bei spontaner Erkran-

* Die Antikörperbildung nach Vaccination wurde zuerst von *Kristensen* und *A. Larsen*[36] beschrieben.

kung. Sie erreicht ihren Höhepunkt zwischen dem 15. und 25. Tag nach der ersten Einspritzung, um dann schnell wieder abzuklingen. Bei 4 Kindern war sie nachweislich schon nach 5 Wochen wieder verschwunden, während bei erkrankten Kindern der Gipfel der Reaktion durchschnittlich erst in der 4. bis 6. Woche nach Beginn der typischen Anfälle liegt. *Die Komplementbindung nach Vaccination tritt also schneller auf, bleibt aber nicht so lange bestehen wie die durch eine Keuchhustenerkrankung hervorgerufene. Auch vermag die Vaccination bei Säuglingen im Gegensatz zur Erkrankung, in dem hier vorliegenden Material keine Bildung komplementbindender Antikörper hervorzurufen.*

Interessant ist nun noch ein Vergleich der Komplementbindung bei vaccinierten Kranken und gesunden Kindern. Wenn man berücksichtigt, daß das Maximum der Komplementbindung nach Vaccination zwischen dem 10. und 20. Tag liegt, so müßte man bei den erkrankten Kindern in dieser Zeit eine auf die Vaccination zurückzuführende besonders starke Komplementbindung erwarten. Bei den 3 kranken Kindern unter 1 Jahr war sie vom 15. bis 20. Tag nach der ersten Vaccination 2mal negativ und 1mal zweifelhaft. Bei 2 Kindern von 1 Jahr und 1 Jahr 3 Wochen war sie nach 16 Tagen zweifelhaft und schwach positiv. Später, zum Maximum der Komplementbindung durch die Keuchhustenerkrankung hin, also in der 4. bis 6. Woche vom Beginn des konvulsiven Stadiums an gerechnet, reagierten die Seren aller 5 Kinder positiv. Die positiven Reaktionen in der 3. Woche können nach den Erörterungen zu Tab. 1 und 2 zu der Komplementbindungsreaktion, die durch die spontane Erkrankung hervorgerufen wurde, gerechnet werden. Sie geben also keinen sicheren Beweis mehr für eine Antikörperbildung durch die Vaccination. Auch dieser Vergleich zeigt, daß eine zuverlässige Wirkung der Vaccination bei Kindern unter 1 Jahr nicht zu erwarten ist. Er bestätigt den Befund, daß 4 gesunde Säuglinge nach Vaccination keine Komplementbindung zeigten.

Aussichten der Vaccination.

Man muß sich darüber klar sein, daß die Komplementbindung nur bis zu einem gewissen Grade wirkliche Immunisierungsprozesse anzeigt. Was jenseits der physikalisch-chemischen Vorgänge, die wir beobachten können, im lebenden Organismus geschieht, läßt sich auch nicht annähernd dabei bestimmen. Nur mit großem Vorbehalt läßt sich folgendes sagen:

a) Für Kinder über 1 Jahr. Wenn man durchschnittlich für das Auftreten der Komplementbindung die 3. Krankheitswoche vom Beginn des konvulsiven Stadiums an rechnet, und wenn man weiterhin berücksichtigt, daß die Antikörperbildung nach Vaccination 10—12 Tage

in Anspruch nimmt, so ergibt sich, daß eine prophylaktische Vaccinierung etwa bis zur 1. Woche des konvulsiven Stadiums Zweck hat. Der günstigste Zeitpunkt für die Prophylaxe würde der sein, an dem das Maximum der Antikörperbildung durch die Vaccination mit dem Beginn des katarrhalischen Stadiums zusammen fiele. Es dürfte praktisch nahezu unmöglich sein, den richtigen Zeitpunkt zu treffen. Da andererseits der Antikörpernachweis in kurzer Zeit negativ werden kann, *so ist die Wirkung der Vaccination in den üblichen Dosen überhaupt nicht sehr hoch zu veranschlagen.* In Ermanglung eines brauchbaren Maßstabes für den wirklichen Immunisierungseffekt kann überhaupt nicht bestimmt werden, ob die Antikörperausbildung ausreicht, um eine vollkommene Immunisierung herbeizuführen.

b) Für Kinder im ersten Lebensjahr. Bei ihnen liegen die Verhältnisse noch ungünstiger, da eine Antikörperbildung überhaupt ausbleiben kann. Die untersuchten Kinder vermochten auf eine Vaccination nicht mit einer Antikörperbildung zu reagieren. Dieses grundsätzlich verschiedene Verhalten der Säuglinge ist wohl auf die Erfahrungstatsache zurückzuführen, daß Säuglinge eben überhaupt in der Fähigkeit, Antikörper zu bilden, beschränkt sind. Man wird also bei einer Vaccination mit Bordet-Gengou-Bacillen, sei sie prophylaktisch, sei sie therapeutisch, keine Wirkung erwarten können trotz der sehr hohen Keimzahl der hier angewandten I. G. Farben-Vaccine. Die Säuglinge wurden mit denselben Dosen von 4000, 6000 und 8000 Millionen Keimen vacciniert wie die Kinder über 1 Jahr. Wenn aber die Vaccination da beim Säugling versagt, wo ihre Hauptwirkung überhaupt zu suchen ist, nämlich in der Anregung der Antikörperbildung, so kann man von einer Vaccination der Kinder im Säuglingsalter überhaupt nicht viel erhoffen. Auch ist gerade wegen der geringen Abwehrkräfte in diesem Alter davon abzuraten, durch noch höhere Keimzahlen, als sie bisher verwandt wurden, eine Antikörperbildung erzwingen zu wollen. Durch die plötzliche Überschwemmung des Organismus mit einer großen Toxinmenge könnte der Säugling leicht unausgleichbare Schäden erleiden, ehe überhaupt eine genügende Menge Antikörper erzeugt wird. Ebenso ist vielleicht die Vaccination überall da nicht unbedenklich, wo das Kind allergische Erscheinungen aufweist, wie z. B. bei Asthma, exsudativer Diathese, oder wo die Abwehrkräfte durch Schädigungen irgendwelcher Art darniederliegen oder an irgendeiner Stelle des Organismus ein bakterieller Infekt spielt, der durch die Vaccination in ungünstiger Weise beeinflußt werden könnte. Für Spasmophilie, exsudative Diathese und Asthma sind solche Fälle ungünstiger Wirkung beschrieben worden, die auf die Vaccination mit Bordet-Gengou-Bacillen zurückgeführt werden; siehe *Mommsen* sowie *Schwarzenberg* und *Lobeck*[37].

Wie oben erwähnt, wird in vielen Arbeiten die gute Wirkung einer frühzeitigen Vaccinetherapie dem fast völligen Versagen einer Vaccination im späteren, konvulsiven Stadium gegenübergestellt. Daß man aus dem serologischen Befund nicht auf die Stärke der Immunisation schließen kann, wurde schon betont, auch daß der günstige Zeitpunkt für eine Prophylaxe wegen der Verschiedenheit der Inkubation schwer zu bestimmen ist.

Schließlich wollen wir nicht ganz ausschließen, daß unter Umständen eine Vaccination vielleicht auch bei Säuglingen Erfolg haben könnte, wenn auch die von uns vorgenommenen Stichproben nicht dafür sprechen.

Untersuchungen über die Spezifität der Komplementbindung.

Wiederholt ist die Frage nach Spezifität und Unspezifität von Immunreaktionen von einer großen Reihe Untersuchern bearbeitet worden, siehe dazu z. B. die Ausführungen von *Kolle* und *Prigge*[38], *Sachs*[39], *Weichardt*[40] u. a. m. Bei dem Bordetschen Bacillus sind so oft positive Komplementbindungen beschrieben worden, daß sie direkt als ein Charakteristicum des Keuchhustens betrachtet werden können. Unsere Beobachtungen konnten die Feststellungen der früheren Autoren bestätigen.

Andererseits werden wir, ähnlich den Beobachtungen bei der Wassermannschen Reaktion, *außer spezifischen auch unspezifische Reaktionen erwarten müssen:* dabei wird es vollständig vom Zufall abhängen, wie hoch gerade der Prozentsatz solcher Reaktionen sein wird.

Es ist erstens zu prüfen, ob das Serum anderweitig erkrankter Patienten auch eine positive Komplementbindung mit Bordet-Bacillen gibt. Ferner erhebt sich die Frage, ob neben der Komplementbindung mit dem Bordetschen Bacillus bei Keuchhustenkranken oder vaccinierten auch Reaktionen anderen Antigenen gegenüber auftreten und welcher Art sie sind.

Verhalten des Serums gegen Keuchhustenbacillen bei anderen Erkrankungen.

(s. Tab. 4).

Von 54 geprüften Seren reagierten 49 negativ, 5 positiv. 2 von diesen stammten von Augenkranken, die therapeutisch mit Milch gespritzt worden waren, und 3 davon waren Grippekranken entnommen Von den 2 Augenkranken war der eine 62 Jahre alt, der andere 27 Jahre. Bei keinem von beiden bestand zur Zeit der Blutentnahme eine Keuchhustenerkrankung. Auch über einen vielleicht früher durchgemachten Keuchhusten war nichts Sicheres zu erfahren. Es ist hier wohl anzunehmen, daß die Milchinjektion zu einer Labilisierung des Serums über-

haupt geführt hat, die Reaktion also als unspezifisch anzusehen ist. Bei den 3 Grippekranken war gleichfalls eine frühere Keuchhustenerkrankung nicht festzustellen. Hier besteht die Möglichkeit einer übergreifenden oder anderen *unspezifischen Reaktion*.

Tabelle 4. Seren verschiedenartig Erkrankter geprüft mit Bordet-Gengou-Bacillen.

Zahl	Art der Erkrankung	Zahl der mit Bordet-Gengou-Bacillen positiven Komplementbindung	negativen Komplementbindung
8	Mit Compligon positiv reagierende Gonorrhöekranke	—	8
10	Lueskranke mit positiver WaR.	—	10
2	Nephritis	—	2
1	Endokarditis	—	1
4	Angina	—	4
1	Tuberkulöse Meningitis	—	1
3	Pleuraempyem	—	3
5	Pneumonie	—	5
10	Grippe	3	7
10	Augenverletzung, therapeut. Milchinjekt.	2	8
		5	49
		Gesamtzahl: 54	

Jedenfalls konnten diese Untersuchungen zeigen, daß nicht jede Komplementbindung mit dem Bordet-Gengou-Bacillus auf eine bestehende oder eben abgelaufene Keuchhustenerkrankung zu beziehen ist.

Verhalten des Serums Keuchhustenkranker oder -vaccinierter gegen andersartige Antigene.

1. Seren Keuchhustenkranker. Ebenso wichtig wie die Untersuchung der Komplementbindung mit Keuchhustenbacillen während anderer Erkrankungen, ist umgekehrt die Frage, ob das Serum Keuchhustenkranker noch mit andersartigen Antigenen eine Komplementbindungsreaktion ergibt. Es wurden die Seren keuchhustenkranker Kinder mit Compligon, einer Gonokokkenvaccine, Influenza- und Colibacillen geprüft. Sie ergaben mit diesen Antigenen durchweg negative Reaktionen, trotzdem unter den mit Influenza geprüften Seren sich die von 2 Kindern befanden, bei denen Influenzabacillen aus dem Sputum gezüchtet werden konnten. 7 Seren ergaben mit Compligon, 8 Seren mit Influenzabacillen und 4 mit Coliantigen eine negative Komplementbindungsreaktion. Wir haben also bei unserem Material keinen Keuchhustenkranken angetroffen, der mit anderen Antigenen reagierte. Das ist jedoch sicher zufällig, denn ebenso wie gelegentlich Seren anders-

artiger Erkrankungen mit Keuchhusten reagieren (s. das oben beschriebene Verhalten der Patienten mit Milchinjektionen und der Grippekranken gegen Keuchhustenbacillen) müssen auch umgekehrt Reaktionen von Seren Keuchhustenkranker mit anderen Keimen gelegentlich zu finden sein. Wir sahen solche unspezifischen Reaktionen um so öfter bei der im nächsten Abschnitt beschriebenen Vaccination mit B.-G.-Bacillen.

2. Verhalten der Seren bei und nach Vaccination gesunder Kinder mit Bordetschen Bacillen. Bei einer Vaccination sind folgende Möglichkeiten, bezogen auf die Art der Immunisierung, gegeben. 1. können spezifische Immunitätsreaktionen nur gegen das Antigen selbst auftreten; 2. ist eine übergreifende Reaktion auf ähnliche Antigene möglich; 3. kann das Serum ganz unspezifisch mit allen möglichen Antigenen reagieren und 4. kann der Vorgang der Vaccination ehemals spezifische Reaktionen durch einen unspezifischen Reiz auf den Organismus wieder auftreten lassen. Es wurden 10 vaccinierte Kinder einmal mit Influenzabacillen, andererseits mit ganz verschiedenen Antigenen, 3 Wassermann-Antigenen, Colibacillen, Staphylokokken und Compligon untersucht. 5 Kinder, die aus äußeren Gründen vor der Vaccination auf die Reaktion mit anderen Antigenen nicht geprüft werden konnten, reagierten alle mit Colibacillen negativ. 4 von ihnen gaben auch mit Compligon eine negative Reaktion, 14 dagegen vorübergehend eine positive, die bis zur nächsten Blutentnahme wieder verschwand. Dieses Kind nebst 3 anderen reagierte mit Influenzabacillen positiv, 1 Kind dagegen negativ. Unter den positiv mit Pfeiffer-Bacillen reagierenden Kindern war wiederum ein Kind, bei dem die Reaktion bei der darauf folgenden Blutentnahme negativ verlief. *Es wurden also schon bei einigen dieser Fälle vorübergehende unspezifische Bindungen offensichtlich.* Ähnliche Reaktionen werden auch bei fieberhaften Erkrankungen anderer Art und anderen Reaktionen gegenüber des öfteren gesehen, wie es neuerdings z. B. wieder für die Wassermannsche Reaktion bei Masern von *Pockels*[41] beobachtet wurde.

Außer diesen 5 Kindern wurden weitere 5 geprüft, die einer eingehenderen Besprechung wert sind. 4 Seren wurden vor Beginn und nach Durchführung der Vaccination gleichzeitig auf Komplementbindung mit Bordet-Gengou-Bacillen, Influenza-, Colibacillen, Staphylokokken, 3 Wassermann-Antigenen und Compligon untersucht. Wo eine gemeinsame Reaktion gegen Bordet-Gengou-Bacillen und Influenzabacillen auftrat, was bei allen 5 Kindern der Fall war, wurden Absorptionsversuche gemacht, die später beschrieben werden sollen.

Kind I reagierte vor der Vaccination mit allen 6 Antigenen negativ. Nach Vaccination trat eine positive Reaktion gegenüber Keuchhusten- und Influenzabacillen auf, die auch in der 3. und 4. Entnahme

positiv blieb. Die Komplementbindung mit den 4 anderen Antigenen waren auch in einer 2., 3. und 4. Blutentnahme negativ. Wesentlich ist hier, daß im Verlauf der Vaccination eine positive Komplementbindung mit Influenzabacillen auftrat.

Kind II reagierte schon vor der Vaccination positiv mit Influenzabacillen, aber negativ gegen alle 5 anderen Antigene. Die Reaktion gegenüber dem Wassermann-Antigen, Colibacillen, Staphylokokken und Compligon blieb auch bei den nächsten 3 Entnahmen negativ. Bei der 3. Blutentnahme trat zu der positiven Bindung mit Influenza auch eine positive Reaktion mit Keuchhustenbacillen hinzu. Diese beiden Antigene reagierten auch bei der 4. Entnahme positiv.

Kind III und IV zeigten in der Komplementsbindungsreaktion gegen Keuchhusten- und Influenzabacillen dasselbe Bild wie Kind II. Dagegen trat bei Kind III zum erstenmal mit Positivwerden der Reaktion gegenüber dem Bordetschen Bacillus eine positive Bindung mit Colibacillen auf, die auch noch in der 4. Entnahme positiv blieb. Kind IV zeigte sogar eine vorrübergehende positive Komplementbindung *aller 4 Antigenen*, Staphylokokken, Wassermann-Antigene, Compligon und Colibacillen gegenüber in der 3. Blutentnahme. Schon bei der 4. Entnahme war die Reaktion Colibacillen, Staphylokokken und Compligon gegenüber negativ. Die Wassermannsche Reaktion zeigte eine Abschwächung.

Kind V zeigte eine ähnlich starke Reaktion den 4 Antigenen, Wassermann-Antigenen, Staphylokokken, Compligon und Colibacillen gegenüber, zugleich als die Komplementbindung gegen Keuchhusten positiv wurde. Aber schon bei der nächsten Entnahme fielen alle 4 Reaktionen negativ aus. Das Kind reagierte bei der 1. Blutentnahme noch nicht mit Influenzabacillen ebenso wie Kind I. Später wurde aber auch die Komplementbindung mit Influenzabacillen positiv; sie hielt bis zur 4. Entnahme an.

Die Untersuchung dieser 5 Kinder lehrt, daß wenigstens bei 3 *unspezifische Reaktionen auf alle möglichen Antigene, die keinerlei Beziehung zu dem bei der Vaccination verwandten Bordetschen Bacillus haben, auftraten.* Ein Kind reagierte mit Colibacillen, 2 mit Wassermann-Antigenen, Colibacillen, Staphylokokken und Gonokokken stark positiv. Diese Reaktionen klangen jedoch bald ab und zeigten dadurch schon, daß sie auf einer vorübergehenden allgemeinen Labilisierung des Serums beruhten, also gänzlich unspezifisch waren.

Eine Sonderstellung nehmen die Reaktionen mit Influenzabacillen ein. Bei den Kindern II, III, IV waren diese Reaktionen schon vor der Vaccination positiv gewesen. Sie haben mit der Impfung durch Keuchhustenbacillen nichts zu tun. Bei den Kindern I und V trat die positive Komplementbindung mit den Pfeiffer-Bacillen erst nach Beginn der

Vaccinierung auf. Hier fragt es sich, ob die Immunisierung mit Keuchhustenbacillen zu einer *übergreifenden Reaktion* des Serums auch auf Influenzabacillen geführt, oder ein *Wiederaufflackern früher erworbener Immunitätsreaktion stattgefunden hat.* In der Sprache der Immunitätslehre müssen bei der I. Gruppe *selbständige Receptoren* einmal gegen Keuchhustenbacillen, zweitens gegen Influenzabacillen nachzuweisen sein. In der anderen Gruppe können außer Keuchhustenreceptoren noch *Partialreceptoren* gegen Influenza bestehen oder selbständige Receptoren gegen Influenza durch eine anamnestische Reaktion wieder manifest geworden sein.

Absorptionsversuche.

Der Absorptionsversuch besteht darin, daß durch Hinzufügen von Bakterien schon vor Anstellung der Komplementbindung die entsprechenden Receptoren abgesättigt und durch nachfolgendes Zentrifugieren aus dem Serum entfernt werden können. Wichtig ist, daß dabei auch die Partialreceptoren mit abgesättigt werden. Ein so mit Keuchhusten vorbehandeltes Serum reagiert also mit diesen Keimen nicht mehr im nachfolgenden Versuch, aber auch nicht mit Influenzabacillen, falls die Reaktionsfähigkeit nur die Folge der Immunisierung mit Keuchhusten war. Selbständige Influenzareceptoren bleiben unbeeinflußt. Die Reaktion mit Influenzabacillen fällt in diesem Falle positiv aus.

Wir führten die Versuche nach der Technik von *Keller* und seinen Mitarbeitern aus. Wir haben aber auch eine Gegenprobe vorgenommen, indem wir einen anderen Teil des Serums auch mit Influenzabacillen absorbierten, und darin bei Unabhängigkeit der Receptoren positive Komplementbindungen mit Keuchhustenbacillen nachwiesen. So gelang es uns, eine wahrscheinlich anamnestische Reaktion von einer übergreifenden zu trennen; beide Reaktionen waren nach der Vaccination aufgetreten.

Wir fanden bei den Kindern II, III, IV nach Absättigung mit Keuchhustenbacillen positive Bindungen gegen Influenzabakterien, nach Absättigung mit Influenzakeimen positive Komplementbindungen gegen Keuchhustenantigen. Die Reaktionsfähigkeit gegen das andersartige Antigen war nach Absättigung jedesmal unbeeinflußt geblieben. Wie erwartet, bestanden getrennte Receptoren für beide Bacillenarten.

Kind I und V reagierten verschieden. Das mit Keuchhustenbacillen vorbehandelte Serum des Kindes V hatte seine Reaktionsfähigkeit sowohl gegen Keuchhusten wie Influenzabacillen verloren. Beide Komplementbindungen fielen negativ aus. Die Receptoren gegen Influenza sind nur als Partialreceptoren anzusehen. Dazu stimmt, daß umgekehrt nach Absättigung einer anderen Probe mit Influenza-

bacillen die Komplementbindung mit Keuchhustenbacillen positiv ausfiel, also gänzlich unbeeinflußt geblieben war.

Bei Kind I fanden wir wider Erwarten gänzlich getrennte Receptoren, wiewohl das Serum bei der 1. Entnahme negativ gegen Influenza reagiert hatte und erst nach der Vaccination positiv geworden war. Vielleicht handelt es sich hier um eine wieder manifest werdende Reaktion im Verlaufe des neuen Reizes durch die Vaccination nach einer früher einmal überstandenen Infektion mit Influenzabacillen. Da die Möglichkeit, mit Influenzabacillen in Berührung zu kommen, für den Menschen sehr groß ist, kann eine solche anamnestische Reaktion nicht ohne weiteres bestritten werden. Dies gilt dagegen nicht für die vorübergehenden positiven Reaktionen mit Wassermann-Antigenen und Compligon, wie sie Kind IV und V zeigten, da sowohl die Lues als auch die Gonorrhöe bei beiden Kindern mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Hier mußten demnach rein unspezifische Reaktionen vorliegen, die sich auch durch das schnelle Verschwinden als solche dokumentiert. Aus dem letzteren Grunde sind auch die Reaktionen mit Staphylokokken und Colibacillen als unspezifische, allein durch den Reiz der Vaccination hervorgerufene Reaktionen anzusehen.

Zusammenstellung der bei den 5 Kindern erhobenen Befunde.

Kind I: verschiedene Receptoren (anamnestische Reaktion gegen Infl.)
„ II: „ „ (vorherige Grippe)
„ III: „ „ („ „)
„ IV: „ „ u. unspezif. Reaktionen mit anderen 4 Antigenen
„ V: übergreifende Reaktion von Keuchhustenreceptoren mit Infl. und unspezifische Reaktionen mit 4 anderen Antigenen.

Zusammenfassend kann also auch hier die anfangs gestellte Frage, ob unspezifische Reaktionen gegenüber anderen Antigenen bei Keuchhusten infizierten Kindern vorkommen, bejaht werden.

Besonders zu betonen ist nun noch, *daß das Auftreten unspezifischer Reaktionen sowohl von äußeren Faktoren wie Art und Größe des bakteriellen Infektes und Dauer der Einwirkung abhängt, als auch als eine individuell verschiedene Reaktionsweise aufzufassen ist. Denn die 10 letzten Kinder waren unter den gleichen Bedingungen, mit gleichen Keimzahlen, in gleichen Zeitabständen vacciniert worden und zeigten trotzdem vollkommen verschiedene Grade ihrer Reaktion hinsichtlich der Spezifität.* Teils war die Reaktion spezifisch, teils in ihrer Unspezifität nur auf den nahe verwandten Influenzabacillus ausgedehnt, teils aber auch betraf sie vollkommen andersartige Antigene, wie Wassermann-Antigene, Compligon, Staphylokokken und Colibacillen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Bei 13 keuchhustenkranken Kindern verschiedenen Alters war die Komplementbindungsreaktion mit dem Bordet-Gengou-Bacillus stark positiv, bei einem Kind nur zweifelhaft.

2. Antikörperbildung nach Vaccination konnte bei 4 gesunden Säuglingen nicht nachgewiesen werden.

3. Bei Kindern jenseits des 1. Lebensjahres traten komplementbindende Antikörper bei Vaccination regelmäßig auf, und zwar vom etwa 8. Tage ab nach der 1. Injektion. Das Maximum der Reaktionen lag zwischen dem 10. und 25. Tage.

4. Bei 4 Kindern war die Komplementbindungsreaktion nach Vaccination bereits 5 Wochen nach der 1. Injektion wieder abgeklungen.

5. Eine Vaccination verspricht nur Erfolg, wenn sie spätestens in der 1. Woche nach Beginn des konvulsiven Stadiums vorgenommen wird.

6. Bei Säuglingen sind die Aussichten auf Erfolg der Vaccination vom serologischen Standpunkt aus sehr zweifelhaft.

7. Aus theoretischen Erwägungen heraus ist vor der Vaccination von allergisch reagierenden Kindern, von Kindern, deren Abwehrkräfte darniederliegen, und von solchen, die noch andere bakterielle Infekte haben, zu warnen.

8. Komplementbindungsreaktionen mit dem Bordet-Gengou-Bacillus im Serum anderer Erkrankter kommen vor, wenn auch nicht häufig.

9. Das Serum von mit Bordet-Gengou-Bacillen vaccinierten Kindern kann rasch vorübergehende unspezifische Reaktionen mit Wassermann-Antigenen, Compligon, Staphylokokken, Coli- und Influenzabacillen aufweisen.

10. Durch elektive Absorption ist eine nähere Differenzierung der im Serum enthaltenen Receptoren durchzuführen.

11. Das Auftreten unspezifischer Reaktionen ist in hohem Maße von der Reaktionsart und -fähigkeit des einzelnen Individuums abhängig.

Literaturverzeichnis.

[1] *Bordet-Gengou*, Ann. Inst. Pasteur **20** (1906). — [2] *Bordet-Gengou*, Ebenda **21** (1907). — [3] *Arnheim*, Arch. Kinderheilk. **50**, 296 (1909). — [4] *Finizio*, Z. Kinderheilk. **3** (1911). — [5] *Bächer* u. *Menschikoff*, Zbl. Bakter. I Orig. **61**, 218 (1912). — [6] *Shiga*, *Imai* u. *Eguchi*, Ebenda **69**, 104 (1913). — [7] *Netter* u. *Weil*, C. r. Soc. Biol. Paris **1913**, 236. — [8] *Renaux*, Zbl. Bakter. I Orig. **75**, 197 (1914). — [9] *Giese*, Ann. Inst. Pasteur **1918**, 522. — [10] *Madsen*, *Thorwald*, Zbl. Hyg. **20**, 833 u. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 561. — [11] *Keller*, *W.*, *A. Klopstock* u. *E. Klopstock*, Z. Kinderheilk. **55**, H. 1 (1933). — [12] *Bayer*, Med. Klin. Nr 19. — [13] *Wieland*, Zbl.

Kinderheilk. **23**, 211 (1930). — [14] *Sauer* u. *Hambrecht*, Ebenda S. 29. — [15] *Grüneberg*, Z. Kinderheilk. **51** (1931). — [16] *Weichsel*, Mschr. Kinderheilk. **52**, 106 (1932). — [17] *Westendorff*, Ebenda S. 261. — [18] *Rietschel*, Kinderärztl. Praxis **1930**. — [19] *Mielke*, *Mouro Gioseffi* u. *S. Wolff*, Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1218. — [20] *Ihm* u. *Kruse*, Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1779. — [21] *Schmitz*, Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1784. — [22] *Mommsen*, Zbl. Kinderheilk. **26**, 821 (1932). — [23] *Weis*, Münch. med. Wschr. **1932**, Nr 11, 431. — [24] *Fiano*, Zbl. Kinderheilk. **23**, 767. — [25] *Hoffmann*, *W.*, Mschr. Kinderheilk. **43** (1929). — [26] *Kyriazides*, Zbl. Kinderheilk. **23**, 104 (1930). — [27] *Stransky*, Med. Klin. **1933**, 807, Nr 24. — [28] *Steindler*, Med. Klin. **1932 II**, Nr 49, 1709. — [29] *Bernuth*, Münch. med. Wschr. **1929 II**, 96. — [30] *Wilgrube*, zit. nach *Bayer*[12]. — [31] *Gentsch*, Mschr. Kinderheilk. **52**, 273 (1932). — [32] *Abraham*, Arch. Kinderheilk. **1927/28**. — [33] *Ungar*, Med. Klin. **1933**, Nr 9, 290. — [34] *Odeira*, Zbl. Bakter. I Orig. **161** (1911). — [35] *Meyer* u. *Jakobsen*, Jb. Kinderheilk. **1915**. — [36] *Kristensen* u. *A. Larsen*, C. r. Soc. Biol. Paris **15**, 1110. — [37] *Schwarzenberg*, *Lobeck*, Zbl. Kinderheilk. **26**, 623 (1930). — [38] *Kolle* u. *Prigge*, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3. Aufl., **1** I, 565, 607. — [39] *Sachs*, Ebenda **2** II, 779; **3** I, 202. — [40] *Weichardt*, Ebenda **1** II, 1147. — [41] *Pockels*, *W.*, Klin. Wschr. **1933**, Nr 11, 431.

Halle a. d. S., Universitäts-Kinderklinik.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Goebel für die Überlassung des Themas und die vielfache wissenschaftliche Anregung danken. Ebenso spreche ich auch Herrn Professor Dr. Schmidt für die wissenschaftliche Förderung meiner Arbeit im Hygienischen Institut und Herrn Dr. Kairies für die freundliche Unterstützung bei der technischen Durchführung des Themas meinen besten Dank aus.

Lebenslauf

Als Tochter des Direktors Ernst Goetze und seiner Ehefrau, Gertrud geb. Elbe, wurde ich am 30. Mai 1909 in Danzig-Langfuhr geboren. In Berlin-Friedenau und Braunschweig besuchte ich das Lyzeum und trat aus der 1. Klasse in die Studienanstalt in Braunschweig über, wo ich 1928 das Reifezeugnis erhielt. Nach einer Studienzeit von fünf Semestern in Freiburg i. B. und Kiel bestand ich in Freiburg i. B. das Medizinische Vorexamen. Seitdem setzte ich meine Studien in München, Königsberg i. Pr. und Halle a. d. Saale fort und befinde mich augenblicklich am Ende meines elften Studiensemesters